



**USO DE NANOPARTÍCULAS PARA LA LIBERACIÓN DE
FÁRMACOS EN EL SEGMENTO ANTERIOR OCULAR:
BASADO EN NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS,
DENDRÍMEROS Y SISTEMAS COMPUESTOS.**

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Carolina Montero Vílchez



**USO DE NANOPARTÍCULAS PARA LA LIBERACIÓN DE
FÁRMACOS EN EL SEGMENTO ANTERIOR OCULAR:
BASADO EN NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS,
DENDRÍMEROS Y SISTEMAS COMPUESTOS**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA, FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO. BIBLIOGRÁFICO.

DOBLE GRADO EN FARMACIA Y ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

Carolina Montero Vílchez

Facultad de Farmacia de Sevilla. Julio 2019

Departamento de Química Inorgánica

Prof. Dr. José Manuel Córdoba Gallego

Prof. Dra. María Dolores Alcalá González

USO DE NANOPARTÍCULAS PARA LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN EL SEGMENTO ANTERIOR OCULAR: BASADO EN NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS, DENDRÍMEROS Y SISTEMAS COMPUESTOS

Carolina Montero Vílchez, Facultad de Farmacia, C/Prof. García González s/n.

Prof. Dr. José Manuel Córdoba Gallego, Prof. Dra. María Dolores Alcalá González.

Dpto. de Química Inorgánica, Facultad de Química, C/Prof. García González s/n.

RESUMEN

La baja biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía ocular para tratar las afecciones del segmento anterior del ojo, la toxicidad que pueden presentar algunos compuestos, bien por la irritabilidad que ocasionen o por los efectos secundarios que produzcan tras el paso a la circulación sistémica, y la frecuencia con la que hay que administrarlos, hacen que se planteen nuevas formas de encapsular y transportar el principio activo a su diana. Con este fin se presenta el uso de la nanotecnología, que pretende superar las barreras oculares y la compleja anatomía del ojo que impiden que la eficacia de los fármacos empleados a este nivel sea la esperada. Las nanopartículas lipídicas, los dendrímeros y los sistemas compuestos son tres de los sistemas de nanopartículas capaces de encapsular fármacos destinados al tratamiento de afecciones tales como el glaucoma, los procesos inflamatorios del ojo y las infecciones oculares. Cada uno de estos sistemas presenta unos componentes determinados y una estructura capaz de proporcionar ventajas que los fármacos tradicionales no presentan. Son muchas las investigaciones sobre estos tres sistemas de nanopartículas llevadas a cabo, principalmente de nanopartículas lipídicas y sistemas compuestos, en concreto de geles *in situ*. En ellas se está demostrando la capacidad de estos para superar las barreras, mejorando así la biodisponibilidad y disminuyendo la toxicidad. Aun siendo una tecnología en ciernes, el empleo de nanopartículas lipídicas, sistemas compuestos y dendrímeros para encapsular fármacos que actúen en el segmento anterior del ojo se prevee como una buena alternativa, aunque habrá que valorar también si son económicamente rentables.

Palabras clave: fármacos, nanopartículas lipídicas, ojo, dendrímeros, geles *in situ*.

ÍNDICE

- 1. Introducción**
 - 1.1. Reseña histórica de la nanotecnología**
 - 1.2. Fisiología del ojo**
 - 1.3. Vías de administración de un fármaco y barreras que debe atravesar**
 - 1.4. Tipos de nanopartículas usadas para la liberación de fármacos en el segmento anterior ocular**
- 2. Objetivos de la revisión**
- 3. Metodología**
- 4. Resultados y discusión**
 - 4.1. Nanopartículas lipídicas**
 - 4.1.1. Características de las nanopartículas lipídicas**
 - 4.1.2. Componentes de las nanopartículas lipídicas**
 - 4.2. Dendrimeros**
 - 4.2.1. Características de los dendrimeros**
 - 4.2.2. Composición de los dendrimeros**
 - 4.3. Sistemas compuestos. Características y composición**
 - 4.4. Aplicaciones terapéuticas de las nanopartículas lipídicas, dendrimeros y sistemas compuestos**
 - 4.4.1. Tratamiento para el glaucoma**
 - 4.4.2. Tratamiento para patologías que cursan con inflamación ocular**
 - 4.4.3. Tratamiento para las infecciones oculares**
 - 4.5. Problemas del desarrollo y comercialización de las nanopartículas**
- 5. Conclusiones**
- 6. Glosario**
- 7. Bibliografía**

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Reseña histórica de la nanotecnología

Harry F. Tibbals (Tibbals, 2017), en su libro, *Medical nanotechnology and nanomedicine*, indica que la nanotecnología, al igual que los vuelos espaciales, en un principio solo existía en la imaginación de algunos científicos visionarios ya que hasta hace relativamente poco tiempo era impensable lo que una partícula a escala nanométrica podía llegar a hacer. Fue Richard Feynman quien, en 1958, introdujo el término de la nanotecnología mostrando que no había barreras físicas para manipular átomos y moléculas individualmente. Desde entonces hasta el día de hoy esta área de la ciencia no ha parado de desarrollarse. Se podría definir nanotecnología como “un campo de la ciencia aplicada centrada en el diseño, la síntesis, la caracterización y la aplicación de materiales y aparatos a escala nanométrica” (Abeer, 2012).

La nanotecnología ha tenido un gran impacto en la medicina, ya que ha permitido emplear herramientas para analizar estructuras tisulares tanto a escala atómica como celular, además de, permitir diseñar biomateriales compatibles a esta escala que puedan utilizarse en diversas terapias.

La nanotecnología, además, ha hecho posible el desarrollo de técnicas para liberar moléculas que presentan dificultad para alcanzar sus lugares de acción, así como protegerlas de la degradación o que produzcan una respuesta inmune en el organismo promoviendo la aparición de sistemas de liberación de fármacos formados por nanopartículas de entre 10 y 1000 nm de diámetro (Mudshinge et al., 2011). Estos sistemas han conseguido aumentar la biodisponibilidad de fármacos en el lugar de acción o disminuir su toxicidad, entre otras ventajas.

1.2 Fisiología del ojo

La siguiente revisión pretende recopilar los diversos tipos de nanopartículas empleados para la liberación de fármacos en el segmento anterior de la córnea. Para ello es imprescindible conocer la anatomía del ojo así como las barreras que el fármaco tiene que atravesar para llegar al lugar de acción y los problemas que presentan los sistemas de liberación de los fármacos clásicos.

El ojo es un órgano altamente especializado cuya función principal es la de transformar la radiación luminosa que llega del medio ambiente y que finalmente será procesada por el cerebro de tal forma que la persona sea capaz de reconocer lo que hay frente a él, pero antes de que esto

ocurra, la luz debe atravesar una serie de estructuras muy complejas que conforman el globo ocular (Fig. 1). El ojo es una esfera aproximadamente de 25 mm de diámetro. Está constituido por dos esferas, una más pequeña, la córnea, y una mayor de menor curvatura, denominada esclera. La longitud media del globo ocular es de 25 mm y a lo largo de esta longitud aparecen las estructuras que conforman el ojo divididas en dos segmentos anatómicos principales: el segmento anterior y el segmento posterior. El primero está compuesto por todo aquello que se encuentra delante del cristalino, incluyéndolo, es decir, la córnea, la conjuntiva, el iris, el cuerpo ciliar y la porción anterior de la esclera. Este segmento está a su vez dividido en cámara anterior, delimitada por la cara posterior de la córnea y la cara anterior del iris; y cámara posterior, comprendida entre la cara posterior del iris y anterior del cristalino. El segmento posterior lo forman el humor vítreo, la retina, la mácula, el nervio óptico, la coroides y la esclera, entre otras estructuras (Chen et al., 2018).

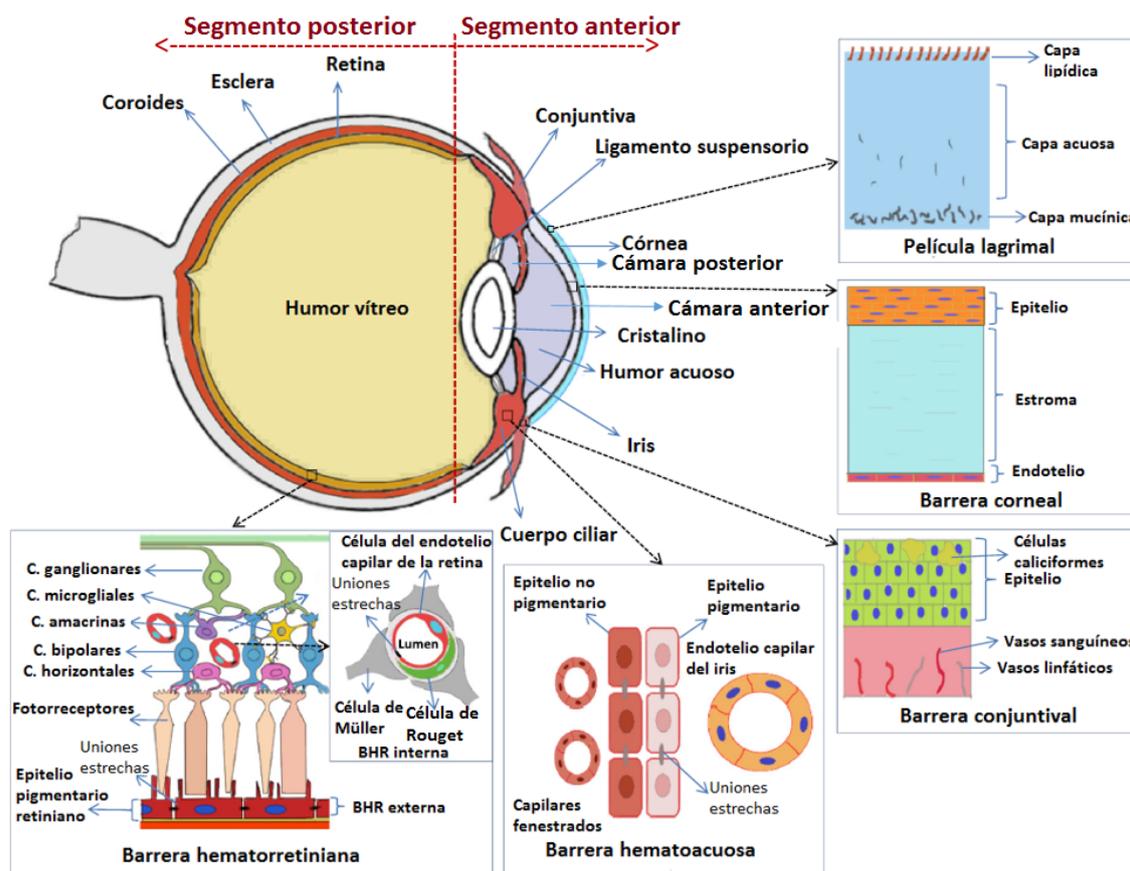


Figura 1. Estructura del globo ocular y barreras que ha de atravesar el fármaco para su liberación (Janagam et al., 2017).

1.3 Vías de administración de un fármaco y barreras que debe atravesar

Son diversas las afecciones que pueden aparecer en el segmento anterior de la córnea, siendo las principales el ojo seco, las cataratas, el glaucoma, los tumores, las enfermedades degenerativas o hereditarias, las patologías sistémicas que afectan a nivel ocular y las enfermedades infecciosas o inflamatorias. La mayoría de estas alteraciones son tratadas con gotas oftálmicas o pomadas oculares, sin embargo el ojo es un órgano que presenta multitud de barreras, que si bien son esenciales para mantener su fisiología y evitar que penetren sustancias extrañas, son un gran obstáculo para conseguir que el fármaco llegue en la cantidad necesaria al sitio de acción (Huang et al., 2018).

Las principales barreras que el fármaco ha de superar son las siguientes:

- La película lagrimal. Es la capa del ojo que se encuentra en contacto con el aire. Está formada por una primera capa lipídica, otra intermedia acuosa y la más profunda, la capa mucínica. Esta última contribuye a la estabilidad de la película lagrimal, así como a la adhesión a la córnea. Cualquier alteración de la lágrima puede desestabilizarla y con ello modificar el tiempo de permanencia del fármaco. Al mismo tiempo, si el pH de la lágrima cambia, también puede producir una variación del estado de ionización del fármaco, por lo que la capacidad de difusión del fármaco también puede verse afectada (Forrester et al., 2008).

- La córnea. Es una capa gruesa y es la primera capa que el fármaco tiene que atravesar administrado por vía tópica. Está dividida en cinco capas: el epitelio, la membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio. La capa que limita la penetración del fármaco a través de la córnea es el epitelio, formado por células unidas muy estrechamente, con un poro *paracelular* de 2 nm lo que hace muy baja la difusión del fármaco de la película lagrimal al segmento anterior de la córnea. Además de estas uniones estrechas, hay que tener en cuenta la lipofilia del fármaco, pues mientras que el epitelio y el endotelio dejarían pasar moléculas lipófilas, el estroma permite el paso de aquellas que son hidrófilas, impidiendo el paso de las sustancias hidrofóbicas. Esto hace que solo puedan atravesar esta capa pequeña partículas con un grado adecuado de carácter lipófilo. Por otra parte, la carga de la molécula, al igual que ocurría en el caso anterior, también influye en la difusión del fármaco a través de esta estructura, siendo más permeables las especies aniónicas. Sin embargo, este último aspecto no es tan importante como los anteriores, pues aunque se consiguiera un fármaco con gran carga negativa (mejorándose su farmacocinética), se provocaría una gran irritación ocular a la hora de aplicarlo, siendo imprescindible buscar un equilibrio entre ambos factores.

- La conjuntiva. Es una membrana mucosa vascularizada, dividida a su vez en tres porciones: el saco conjuntival, la conjuntiva bulbar y la conjuntiva palpebral. Está formado por

dos capas, una más superficial, que es el epitelio, y otra más interna, el estroma. El poro que forman las células en esta barrera es más ancho que en la córnea, siendo de 3 nm en la conjuntiva bulbar, y de 4,9 nm en la palpebral, por lo que la permeabilidad de la barrera conjuntival es mayor que en el caso anterior. Sin embargo esta sigue siendo baja debido a la presencia de vasos sanguíneos y linfáticos, que provocan una rápida eliminación de los fármacos hidrosolubles.

- La barrera hematoacuosa. Es la estructura del ojo formada por el endotelio capilar del iris y el epitelio ciliar no pigmentario que se encuentra separando el segmento anterior y posterior. Esta capa controla el paso de solutos desde el segmento anterior al segmento posterior y es una capa muy poco permeable debido a las estrechas uniones entre las células, de ahí que el uso de formas farmacéuticas administradas vía tópica no sean útiles en el tratamiento de afecciones en el segmento posterior del ojo, del mismo modo que es inefectivo tratar alteraciones del segmento anterior usando inyecciones intravenosas pues esta barrera impide el paso de sustancias del plasma al humor acuoso, lo que deshecha la opción de utilizar la vía sistémica para tratar afecciones del segmento anterior del ojo.

- La barrera hematorretiniana (BHR). Es muy gruesa y restrictiva. Esta barrera regula el flujo de iones, proteínas y agua entre el interior y el exterior de la retina. Esta barrera está dividida en dos partes; la BHR interna, formada por uniones estrechas entre las células del endotelio capilar de la retina, y la BHR externa, cuyas uniones están entre las células del epitelio pigmentario de la retina (Cunha-Vaz et al., 2011). Esta barrera entorpece el paso del fármaco de la sangre al humor vítreo y viceversa.

Para evitar algunas de estas barreras existen otras dos vías, además de la vía tópica y sistémica, que también se pueden utilizar, pero que al igual que las anteriores, presentan limitaciones. Estas son las siguientes:

- Administración intracamerular. Es una forma de administrar directamente el fármaco al segmento anterior del ojo mediante la inyección del mismo a través de la conjuntiva bulbar. De esta forma se evitan los efectos adversos y efectos de primer paso que pueden ocurrir si se administrase por vía sistémica, pero además evita las barreras corneal, conjuntival y hematoacuosa, lo que le confiere una elevada biodisponibilidad. Por esta vía se han administrado antibióticos como vancomicina o cefalosporinas. También se ha empleado en tratamiento para el glaucoma. Uno de los problemas que tiene esta vía es que, en el caso de los antibióticos, la mayoría de ellos precisan ser reconstituídos en el momento de la administración, incluyendo diluciones y otras técnicas complejas, lo que puede dar lugar a una preparación o dosificación incorrecta que aumente la toxicidad del fármaco sobre las estructuras oculares.

- Administración subconjuntival. Consiste en administrar el fármaco al espacio subconjuntival quedando alrededor de la esclera, capa que la sustancia tendrá que atravesar para alcanzar el segmento anterior del ojo. En este tipo de administración, los fármacos pueden ser

eliminados a través de los vasos sanguíneos y linfáticos presentes en la conjuntiva, con lo que puede haber una posible pérdida de biodisponibilidad (Janagam et al., 2017).

1.4 Tipos de nanopartículas usadas para la liberación de fármacos en el segmento anterior ocular

Para evitar algunas de las limitaciones que surgen a la hora de diseñar un fármaco para tratar una afección en el segmento anterior de la córnea se están desarrollando diferentes técnicas terapéuticas, entre las que se encuentra el uso de nanopartículas.

La facilidad con la que un tipo de nanopartícula u otro atraviesa las barreras oculares depende del tamaño, la carga, la estructura, las características químicas de la superficie y el carácter hidrófilo/hidrófobo de cada tipo de sistema (Janagam et al., 2017) (Fig.2).

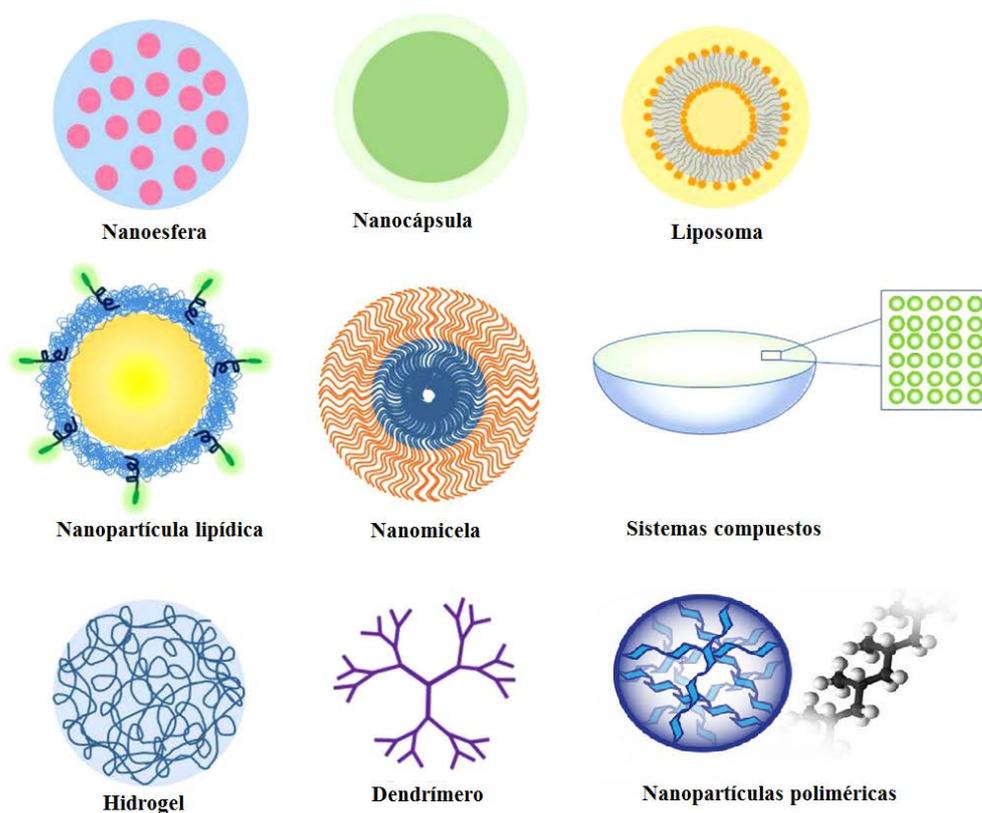


Figura 2. Ilustración de los diferentes sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular basados en nanotecnología (Weng et al., 2017).

Algunos de los sistemas nanoestructurales que permiten liberar el fármaco en el segmento anterior de la córnea son los siguientes (Tsai et al., 2018):

- **Liposomas.** Son vesículas redondeadas formadas por una bicapa de fosfolípidos, que permite incorporar fármacos tanto lipófilos como hidrófobos. Es uno de los vehículos más utilizados para la liberación de fármacos. Los liposomas se han utilizado para tratar afecciones del segmento anterior ocular, como el ojo seco (Vicario-de-la-Torre et al., 2018), además de otras patologías del segmento posterior.

- **Micelas poliméricas.** Son transportadores coloidales de escala nanométrica compuestos por bloques poliméricos anfifílicos. Cuando se ponen en contacto con el agua los bloques de copolímeros hidrófilos e hidrófobos se asocian formando una estructura que simula un núcleo protegido por una corona. Las micelas pueden aumentar la solubilidad en agua tanto de moléculas lipófilas como hidrófilas (Özsoy et al., 2019). El tacrolimus (un inmunosupresor) se ha formulado en una nanomicela para su aplicación tras incisiones corneales para evitar problemas tras las cirugías (Liu et al., 2019). Dentro de este tipo de nanopartículas, se encuentran micelas constituidas por diferentes polímeros como los siguientes:

- a) Nanopartículas de quitosano.** El quitosano es un copolímero polisacárido compuesto por glucosamina y N-acetilglucosamina que se puede obtener de la desacetilación de la quitina de las conchas de crustáceos. Es un compuesto bien tolerado y de fácil penetración a través de la córnea. Esto es debido a sus propiedades mucoadhesivas y a la capacidad de abrir las uniones estrechas de las células, lo que lo hace un compuesto adecuado para ser utilizado como vehículo de un fármaco administrado vía oftálmica. El 5-fluorouracilo (análogo de la pirimidina utilizado para tratar algunos tipos de tumores epiteliales), es un ejemplo de fármaco contenido en una nanopartícula de quitosano (Nagarwal et al., 2011). Debido a que el quitosano es de naturaleza hidrofílica, presenta dificultad para encapsular fármacos hidrófobos, por lo que se ha combinado con otras sustancias para compensar esta limitación. Se han usado de esta forma por ejemplo, el ácido hialurónico, el alginato sódico, el Carbopol® o la lecitina, que presentan grupos aniónicos capaces de unirse con los grupos catiónicos del quitosano, actuando como *reticulantes* (Janagam et al., 2017). Se ha encapsulado anfotericina B (AmB) en una nanopartícula híbrida de quitosano y lecitina, mejorando la farmacocinética de la AmB en el tratamiento de la queratitis fúngica (Chhonker et al., 2015).

- b) Nanopartículas de ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA).** El PLGA es un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico que se utiliza en diferentes áreas de la medicina, como en suturas quirúrgicas. Se está empleando en sistemas de liberación de fármacos, pues está aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) como material biodegradable. Cuando se metaboliza, se obtienen ácido glicólico y ácido láctico, poco tóxicos para el organismo. Este tipo de nanopartículas son capaces de encapsular fármacos protegiéndolos de una

inactivación rápida, permitiendo una liberación controlada debido a la degradación del polímero. También se puede direccionar el fármaco a determinadas regiones celulares mediante modificaciones de la superficie de la nanopartícula. Se han utilizado para corregir alteraciones inflamatorias corneales tras operaciones de cataratas (Cañadas et al., 2016).

e) Nanopartículas poliméricas de EUDRAGIT®. EUDRAGIT® son diferentes polímeros derivados de ésteres del ácido acrílico y del ácido metacrílico. Originalmente se emplearon en formas farmacéuticas administradas por vía oral para proteger al fármaco del ácido gástrico o elaborar sistemas de liberación sostenida o retardada. Existen diferentes tipos de EUDRAGIT®, unos solubles y otros insolubles en los fluidos digestivos. Dentro de estos últimos se encuentran el EUDRAGIT® RS y el RL, que presentan grupos con cargas catiónicas. Dos estudios realizados por Chaiyasan et al. (Chaiyasan et al., 2013) y Katara y Majumdar (Katara and Majumdar, 2013) han mostrado que las sustancias catiónicas favorecen el tiempo de retención del fármaco en la superficie ocular y por ello se han elaborado nanopartículas que contienen entre un 4,5-6,8% y un 8,8-12% de EUDRAGIT® RS y RL, respectivamente (Janagam et al., 2017). Además se ha comprobado que las nanopartículas elaboradas con este compuesto presentan buena tolerancia en los ensayos realizados en los ojos del conejo vivo y no producen inflamación a nivel de los tejidos oculares. Entre los fármacos que se están estudiando para aprovechar las características de este polímero, mejorando así su farmacocinética a nivel ocular, se encuentran el ibuprofeno (Pignatello et al., 2002) o la ciclosporina A (Aksungur et al., 2011), combinando en este último, el EUDRAGIT®RL con PLGA.

- Nanopartículas de gelatina. La gelatina es un biopolímero natural que se obtiene a partir de la hidrólisis ácida o alcalina del colágeno (obtenido normalmente de la piel del cerdo, el hueso de vaca o las escamas de los peces). Las ventajas que presenta este compuesto son, entre otras, su biocompatibilidad, biodegradación, el bajo costo, y la facilidad de elaborar el fármaco. Debido a que el colágeno es uno de los principales componentes del estroma corneal, el uso de la gelatina en sistemas de liberación de fármacos favorece su biodisponibilidad gracias a la interacción de este polímero con las glicoproteínas de la córnea y la conjuntiva. El moxifloxacino (una quinolona de cuarta generación) se ha encapsulado en nanopartículas de gelatina para tratar infecciones bacterianas del segmento anterior ocular (Mahor et al., 2016).

- Dendrimeros. Son nanopartículas poliméricas con una estructura globular que presentan un aspecto enramado simulando un árbol y pueden contener grupos con carga positiva, negativa o neutra en las terminaciones de sus ramas. Un ejemplo del uso de los dendrimeros para la terapia del segmento anterior de la córnea es el DenTimol, un análogo del timolol que está siendo estudiado para el tratamiento del glaucoma (Lancina et al., 2018).

- Nanopartículas lipídicas. Son sistemas lipófilos coloidales formados por una matriz lipídica estabilizada en un medio acuoso gracias a la acción de una única capa de

surfactante que pueden contener fármacos tanto hidrófilos como lipófilos. La tobramicina se incorporó en nanopartículas lipídicas sólidas y se observó que la biodisponibilidad de este fármaco en el humor acuoso era mayor que si se administraba directamente en gotas oftálmicas (Cavalli et al., 2002).

- Sistemas compuestos. Estos sistemas están formados por uno o varios tipos de nanopartículas insertadas en una matriz, que puede ser bien un hidrogel, o una lente de contacto de hidrogel. Esto permite aumentar la duración terapéutica y la biodisponibilidad, pues la eliminación del fármaco es proporcional al tamaño de la partícula. Muchos tipos de nanopartículas, tales como liposomas, micelas, nanopartículas metálicas y poliméricas se han incorporado en estos tipos de matrices consiguiendo en unos casos mayor éxito que en otros.

En esta revisión se desarrollarán tres sistemas de nanopartículas en concreto: los dendrímeros, las nanopartículas lipídicas y los sistemas compuestos.

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

En esta revisión bibliográfica se pretende enfatizar la importancia de los sistemas de nanopartículas para aumentar la biodisponibilidad y biocompatibilidad de los principios activos que son liberados en el segmento anterior del ojo, centrándose en tres sistemas en concreto, las nanopartículas lipídicas, los dendrímeros y los sistemas compuestos. Para ello se explican las características fundamentales de cada sistema y sus principales componentes. Con el fin de dar a conocer las posibilidades de esta rama de la nanotecnología así como exponer sus limitaciones se exponen algunos ejemplos de estudios realizados en fármacos empleando los sistemas desarrollados. Entre los fármacos seleccionados se incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, antiinfecciosos y fármacos para el tratamiento del glaucoma, pues son los cuatro grupos que fundamentalmente se usan para tratar las afecciones del segmento anterior.

3. METODOLOGÍA

El método empleado a la hora de elaborar la presente revisión bibliográfica es deductivo, es decir, se parten de ideas generales para llegar a premisas concretas y poder extraer las conclusiones.

Se realizó el curso organizado en la biblioteca CRAI Antonio Ulloa basado en la búsqueda de información en los recursos de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla (BUS) y la organización de las referencias y trabajo de citación con el gestor de Mendeley.

La revisión comenzó con una recopilación de artículos que introducían los conceptos de nanotecnología y nanomedicina. Posteriormente se buscó información sobre la fisiología del ojo y sus barreras naturales y finalmente la búsqueda se centró en las nanopartículas y su aplicación sobre el segmento anterior ocular. Para ello se utilizaron dos bases de datos fundamentalmente: Scopus y ScienceDirect accediendo a través de la web de FAMA para poder tener acceso a los recursos que ofrece la BUS. En estas bases las palabras claves empleadas fueron nanoparticules, dendrimers, ocular, eye, lipid nanoparticles, etc. Se buscaron principalmente revisiones y artículos sobre estudios concretos de fármacos.

A continuación se muestra una gráfica (Fig. 3) sobre los resultados obtenidos cuando, utilizando el buscador Scopus y acotando los resultados a los últimos 21 años (entre 1999 y 2019), se introduce la palabra clave “nanoparticles”, en la que se obtienen 525088 resultados, y se observa cómo al centrar la búsqueda en la aplicación ocular y sistemas concretos van disminuyendo los resultados. La revisión se ha centrado en la búsqueda de artículos publicados en los últimos 21 años aunque en los primeros 5 años la bibliografía existente es escasa.

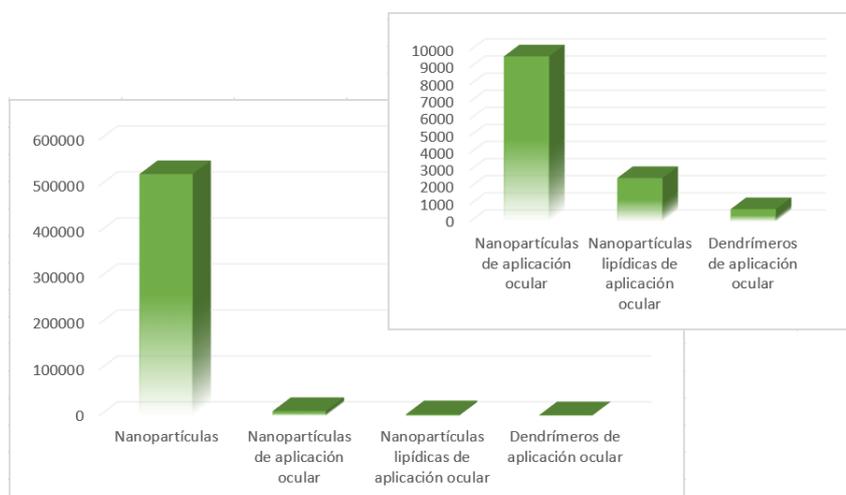


Figura 3. Representación de los resultados obtenidos en Scopus entre los años 2004 y 2019.

También se presenta una gráfica que compara la bibliografía existente entre 2004 y 2019 con la de los 5 años anteriores a 2004 (Fig. 4) que representa el gran avance que ha tenido la nanotecnología en los últimos 16 años frente a los 5 anteriores. En esta gráfica se observa que el 96,5% de los resultados sobre nanopartículas que se obtienen entre los años 1999 y 2019 corresponden a artículos y revisiones publicados entre 2004 y 2019. En el caso de acotar la búsqueda a la aplicación ocular, este porcentaje aumenta al 99%. De estos resultados se deduce que la gran mayoría de la información publicada sobre nanotecnología corresponde a estos últimos años y que los estudios disponibles sobre estos sistemas para su aplicación ocular entre 1999 y 2003 eran casi inexistentes.

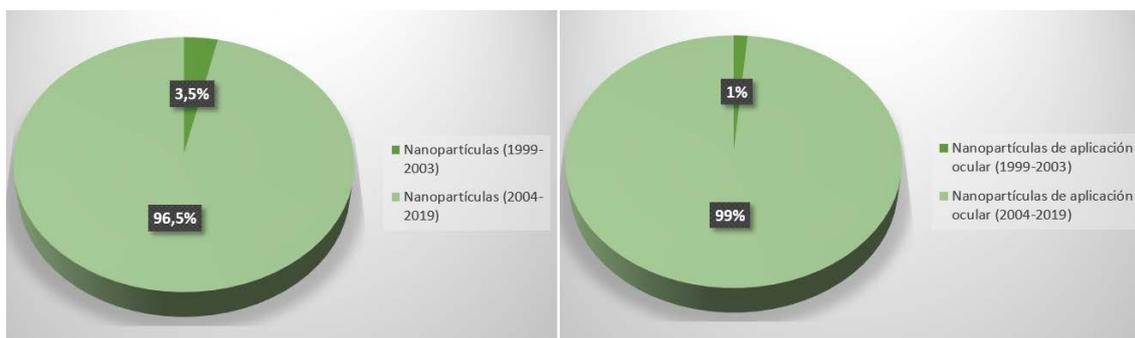


Figura 4. Comparación de los resultados obtenidos en el buscador Scopus cuando se acota la búsqueda a los últimos 16 años y a los últimos 21.

La información obtenida en los primeros artículos sobre la fisiología ocular y las barreras fue contrastada con el libro *The Eye Basic Science in Practice* (Forrester et al., 2008) que estaba disponible en formato papel en la biblioteca CRAI Antonio de Ulloa. Además, los primeros artículos empleados fueron la base para extraer de ellos parte de la bibliografía consultada en la revisión.

La búsqueda de información de los sistemas compuestos no se hizo directamente sino que se llevó a cabo utilizando las palabras clave *hydrogel*, *contact lens*, *micelles*, entre otras. Para poder acceder a un artículo que hablaba sobre un compuesto actualmente comercializado que utiliza nanopartículas se tuvo que acceder al servicio de préstamo interbibliotecario de la Universidad de Sevilla.

Para entender mejor esta revisión se ha elaborado un glosario en el que aparecen palabras de difícil comprensión o que precisan una aclaración. Dichas palabras se encuentran señaladas en el texto en **negrita** y *cursiva*.

Para la inserción de citas y la bibliografía se utilizó el gestor de Mendeley.

Finalmente, el trabajo fue revisado con el programa Turnitin para garantizar su originalidad. El informe del mismo se adjunta con la memoria.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Nanopartículas lipídicas

4.1.1 Características de las nanopartículas lipídicas

Los sistemas de nanopartículas lipídicas (SNL) son sistemas lipófilos coloidales formados por una matriz lipídica estabilizada en un medio acuoso gracias a la acción de una única capa de surfactante. Los surfactantes más utilizados son los fosfolípidos y los surfactantes pegilados (unidos a una molécula de polietilenglicol), entre otros. En su interior pueden contener fármacos tanto hidrófilos como lipófilos y combinan las ventajas de otros nanotransportadores como los liposomas o las nanopartículas poliméricas evitando los principales inconvenientes que estos presentan. Los SNL tienen una gran estabilidad física, son capaces de proteger a los fármacos lábiles frente a la degradación y se ha demostrado su gran tolerancia *in vivo* debido a su biocompatibilidad. No se deben confundir con los liposomas, que presentan una matriz acuosa y una bicapa de surfactantes.

Los primeros SNL, desarrollados hace 25 años, se denominaron nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) y consisten en una matriz lipídica, biocompatible con la fisiología ocular y biodegradable, que es sólida a temperatura ambiente. Entre las limitaciones que consiguen superar estos sistemas se incluyen el hecho de que la materia bruta empleada es por lo general segura, los métodos de preparación son viables y la producción a gran escala mejora, pues no son necesarios los disolventes orgánicos para su fabricación. Además, gracias a la biocompatibilidad y a las propiedades mucoadhesivas de los SNL se puede conseguir que los fármacos comúnmente utilizados para tratar afecciones del segmento anterior del ojo permanezcan más tiempo en contacto con la córnea y produzcan menos efectos secundarios tanto a nivel local como sistémico.

Sin embargo, estos sistemas también presentan algunos inconvenientes, como son la baja capacidad para almacenar el fármaco en su interior o su expulsión durante el almacenamiento (Sánchez-López et al., 2017). Esto último se debe a las transiciones polimórficas que sufren las moléculas lipídicas ya que buscan el estado de mayor estabilidad. Este proceso tiene lugar antes de que finalice la vida útil del fármaco. Para resolver este problema se desarrolla una segunda generación de SNL que contiene una mezcla de lípidos sólidos y líquidos, lo que aumenta las imperfecciones en el núcleo de la matriz sólida (Beloqui et al., 2016), permitiendo así mejorar la incorporación del fármaco (Müller et al., 2002). Según lo anterior, los SNL se pueden clasificar en nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), nano-emulsiones lipídicas (NEL) y nanotransportadores lipídicos (NTL) (Fig. 5).

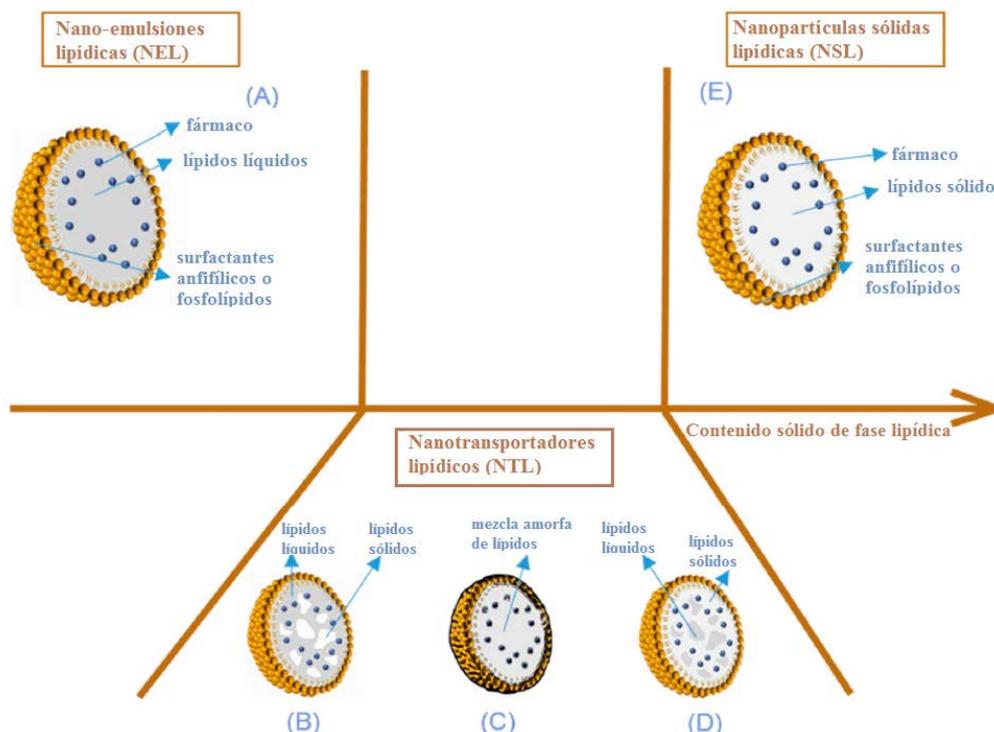


Figura 5. Estructura de las nanopartículas lipídicas según el estado físico de la matriz lipídica, desde nanoemulsiones lipídicas (A) hasta nanopartículas lipídicas sólidas (E), pasando por nanotransportadores lipídicos (B-D). Se distinguen varios tipos según la cantidad de lípidos líquidos y sólidos que haya (bolsillos sólidos en matriz líquida (B), mezcla amorfa (C), bolsillos líquidos en matriz líquida (D)) (Desfrancois et al., 2018).

4.1.2 Componentes de las nanopartículas lipídicas

Como ya se ha indicado, los lípidos cuando se encapsulan forman una estructura cristalina altamente ordenada, por lo que a la hora de fabricar las nanopartículas es necesario elegir adecuadamente los componentes según la estructura que se quiera diseñar y las características de hidrofilia/lipofilia que se busquen. Para evitar la expulsión del fármaco debido a las transiciones polimórficas, la utilización de lípidos complejos, como las cadenas largas de ácidos grasos, es la elección idónea para mejorar la estabilidad a largo plazo y aumentar la cantidad de fármaco que se puede encapsular. Estas cadenas aumentan el tamaño medio de la partícula, por lo que la formulación de las nanopartículas lipídicas consiste en una combinación de ácidos grasos de cadena larga y corta. Algunos de los compuestos utilizados para el desarrollo de SNL de aplicación ocular son los triglicéridos cáprico-caprílico (Mygliol®), el dicaprilocaprato de propilenglicol (Labrafac®), algunos diglicéridos (como la dipalmitina o la distearina), ciertos monoglicéridos, algunos alcoholes alifáticos (como el alcohol cetílico o el esteárico), ácidos grasos de entre 10 y 12 carbonos, ésteres de polialcoholes y ésteres de colesterol.

Los lípidos catiónicos, como por ejemplo el cetiltrimetilamonio pueden utilizarse para mejorar la penetración del fármaco en la córnea ya que se crean interacciones iónicas entre las

partes de la molécula con carga positiva y las cargas negativas de las células epiteliales. Esto permite aumentar el tiempo de residencia en la superficie corneal así como mejorar la biodisponibilidad del fármaco.

Además de los componentes lipídicos, un elemento imprescindible para que se puedan formar los SNL es el surfactante. Este se sitúa entre la fase lipídica y acuosa para dar estabilidad a la partícula. Los surfactantes pueden modificar las propiedades físico-químicas de las nanopartículas así como el perfil *farmacocinético*. A la hora de seleccionar el elemento adecuado para realizar esta función es necesario tener en cuenta 4 factores fundamentalmente: el balance hidrófilo-lipófilo, la citotoxicidad que pueda producir, el efecto que tenga sobre el polimorfismo de los lípidos y el tamaño de la partícula resultante. Sin embargo, la elección del surfactante queda limitado a aquellos compuestos que produzcan mínima o ninguna irritación ocular, como ocurre con los surfactantes no iónicos. Por otro lado, la composición del surfactante afecta a la biodegradación *in vivo* de la matriz lipídica. Los más utilizados incluyen lípidos contenidos en membranas biológicas, como son la lecitina o los fosfolípidos; sales biliares (taurocolato de sodio) o moléculas no iónicas biocompatibles, como los copolímeros de óxido de propileno y óxido de etileno. También se pueden combinar varios de los anteriores.

4.2 Dendrimeros

4.2.1 Características de los dendrimeros

La palabra dendrimeros proviene de los términos griegos *dendro* que significa árbol, y *meros*, ramas. Se puede definir como aquella nanopartícula polimérica con una estructura globular que presenta un aspecto enramado simulando un árbol y puede contener grupos con carga positiva, negativa o neutra en las terminaciones de sus ramas. Presenta un tamaño de entre 3 y 20 nm. El dendrimeros (Fig. 6) está compuesto por una molécula central denominada núcleo o core del que salen unas estructuras muy ramificadas conocidas como dendrones. Esta estructura se repite formando capas de generaciones. (A medida que el número de generaciones aumenta, el dendrimeros se vuelve más ramificado y más largo). Por último, se encuentran los extremos de las ramas constituidos por grupos funcionales multivalentes (Chaplot and Rupenthal, 2014). El núcleo es a veces denominado generación 0, ya que no presenta ninguna terminación con grupo funcional.

El fármaco se puede incorporar al dendrimeros formando puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, enlaces iónicos y uniones covalentes. Este puede encapsularse en el núcleo, pero también puede encontrarse conjugado con los grupos funcionales de los extremos de

los dendrones aunque la dosis de fármaco que es capaz de incorporar es menor que en el caso de otros nanotransportadores (Chaplot and Rupenthal, 2014). La capacidad de carga del dendrímoro así como la liberación del fármaco puede ser controlada ajustando las propiedades físico-químicas de los dendrones, así como las generaciones del dendrímoro.

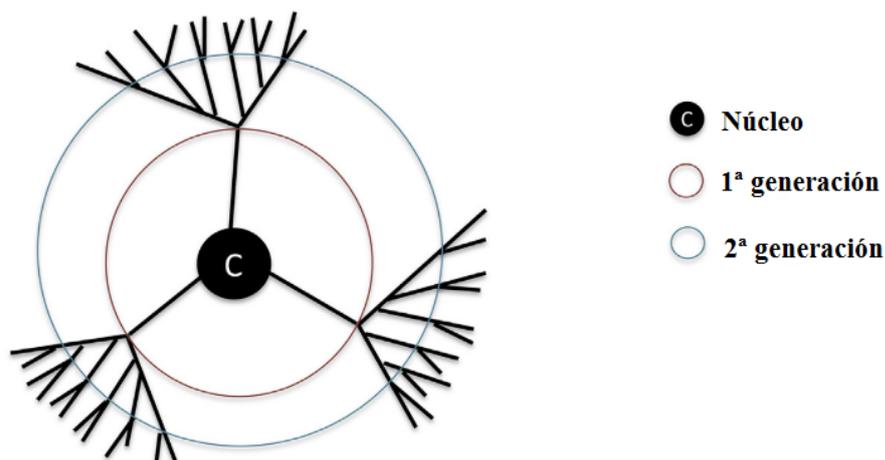


Figura 6. Estructura del dendrímoro (Rodríguez Villanueva et al., 2016).

Para comprender la existencia de diversas generaciones de dendrímoros resulta útil saber cómo se sintetizan estas nanoestructuras. Existen dos técnicas fundamentalmente, el método divergente y el método convergente (Chaplot and Rupenthal, 2014).

- Método divergente. Consiste en la formación del dendrímoro a partir del núcleo interno que es replicado gracias a la acción de un reactivo que contiene como mínimo dos cadenas laterales protegidas. Posteriormente se elimina la protección de las cadenas y esta estructura constituye la primera generación del dendrímoro. Repitiendo este proceso se obtienen las siguientes generaciones. Este método es el más utilizado a pesar de que puede llegar a ser arduo y costoso.
- Método convergente. En este caso el dendrímoro comienza a construirse desde la periferia hacia el centro mediante una unión progresiva de unidades activas situadas en la superficie de los dendrones. La principal ventaja de este método es que se puede controlar el tamaño final y la posición exacta de los grupos funcionales. Sin embargo los impedimentos estéricos que se producen por el tamaño nanométrico de las partículas con las que se trabajan constituyen un gran inconveniente, por tanto esta técnica queda reducida a la fabricación de dendrímoros de pocas generaciones.

A diferencia de los otros sistemas mencionados, este tipo de nanopartículas solamente se están diseñando para encapsular fármacos que tratan patologías del segmento anterior del ojo (Rodríguez Villanueva et al., 2016) y no del segmento posterior.

4.2.2 Composición de los dendrímeros

A día de hoy, son alrededor de 100 familias de dendrímeros los que se han sintetizado. Sin embargo, el estudio de este tipo de nanopartículas para utilizarlas a nivel ocular es relativamente nuevo. Lo que se busca, al igual que en todos los sistemas de nanopartículas, es aumentar el tiempo de residencia del fármaco en la superficie ocular y reducir la absorción sistémica y la toxicidad.

Entre los dendrímeros estudiados para tratar afecciones oculares destacan los dendrímeros de poliamidoamida (PAMAM) que son los que más se han investigado tanto para encapsular fármacos como para liberar genes. Este tipo de dendrímeros son solubles en agua y carecen de inmunogenicidad. Su núcleo está constituido bien por amonio o por 1,2-etilendiamina mientras que los grupos amino terminales de los dendrones pueden modificarse para unirse a diferentes fármacos o moléculas diana. Este tipo de nanopartículas son difíciles de degradarse debido a los enlaces amida. Es por esto que los dendrímeros de PAMAM que están formados por un elevado número de generaciones pueden resultar tóxicos. Para reducir esta toxicidad se han hecho modificaciones en la superficie de los dendrones que incluyen grupos hidroxilo y carboxilo, ésteres de arginina en vez de enlaces tipo amida, entre otras.

Los dendrímeros, además, pueden estar constituidos por compuestos metabólicos naturales, como son algunos aminoácidos (por ejemplo, la lisina, la valina y la leucina), algunos azúcares, los alfa-hidroxi ácidos y los ácidos grasos; o metabolitos intermediarios, como el ácido pirúvico, el ácido cítrico o el ácido fumárico. A estas pequeñas moléculas se le añaden otros compuestos que admiten modificaciones como el polietilenglicol, la policaprolactona o el carbonato de polietilmetileno, entre otros, para conseguir la estructura más idónea del dendrímero de acuerdo a sus necesidades funcionales. También se han sintetizado fármacos encapsulados en dendrímeros constituidos por fósforo y polipropilenimina (Trujillo-de Santiago et al., 2019).

4.3 Sistemas compuestos. Características y composición

A pesar que las nanopartículas constituyen una alternativa prometedora a la hora de liberar un fármaco en el segmento anterior ocular, la retención del fármaco en el ojo es proporcional al tamaño de partícula, por lo que una alternativa para evitar este inconveniente es aportar una matriz a las partículas nanométricas. Basándose en esta idea surgen los sistemas compuestos, que son sistemas constituidos por diferentes tipos de nanopartículas incorporados a una matriz. Para que llegue al lugar de acción, el fármaco tiene primero que difundir a través de

la nanopartícula y posteriormente, atravesar la matriz. Las matrices que se han utilizado para sintetizar sistemas compuestos incluyen implantes, fibras, hidrogeles, lentes de contacto y geles *in situ*, entre otros.

Las lentes de contacto empleadas están compuestas generalmente por poli (2-hidroxietilmetacrilato) (pHEMA). Este tipo de sistema se puede formar por varios métodos. Algunos de ellos son los siguientes:

- La nanopartícula cargada con el principio activo se dispersa en una solución de HEMA después de que en esta haya comenzado la polimerización de los monómeros.
- Una lente de contacto prefabricada se inserta en una solución que contenga un disolvente, (como el etanol) y las nanopartículas que se van a incorporar a la lente.
- Se inmovilizan las nanopartículas en la superficie de la lente.

Cuando el sistema se pone en contacto con el ojo, el fármaco, tras haberse liberado de la nanopartícula, pasa hacia la película lagrimal de la pre-lente (la zona del ojo situada entre el aire y la propia lente de contacto) y la post-lente (entre la lente y la córnea) (Gulsen et al., 2005).

Los hidrogeles son estructuras tridimensionales constituidas por polímeros hidrofóbicos capaces de absorber grandes cantidades de agua. Gracias al carácter viscoelástico de los hidrogeles es posible disminuir la pérdida del fármaco y por tanto prolongar el tiempo de contacto con la córnea (Li et al., 2013).

Los geles *in situ* se están desarrollando mucho en estos últimos años y consisten en una solución acuosa que tras ponerse en contacto con el ojo se transforman en un gel gracias a la acción de polímeros sensibles a diversos estímulos (Fig.7), como son el pH, la temperatura y los iones (Wu et al., 2019). Entre los polímeros sensibles a la temperatura destacan los **poloxámeros**, el xiloglucano, los derivados de la celulosa y el quitosano. Los polímeros que utilizan el pH como estímulo contienen en sus cadenas laterales grupos ácidos o alcalinos. Destaca el carbopol (ácido poliacrílico). Aquellos sistemas activados por iones desencadenan su transformación a gel por cambios en la concentración iónica de cationes monovalentes y divalentes de la película lagrimal, en concreto de Na^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} . Los polímeros que actúan de esta manera son la goma gellan, el alginato o ácido algínico y la pectina.

Las ventajas de este tipo de sistemas son el aumento de la biodisponibilidad del fármaco, pues el tiempo de residencia en el ojo es mayor que si se administrara la nanopartícula libre o los fármacos tradicionales; y el incremento de la biocompatibilidad de los transportadores de nanopartículas, ya que al proporcionarles una matriz se evita que migren a otros lugares donde no ejercen su acción y puedan ser metabolizados por enzimas presentes en la superficie de la córnea o la lágrima. Sin embargo también presentan inconvenientes característicos de cada sistema. Por

ejemplo, en el caso de las lentes de contacto se puede producir alteraciones en la permeabilidad al oxígeno y la transmisión de la luz a través de las mismas. Por otro lado los geles *in situ* y los hidrogeles pueden producir visión borrosa o incomodidad en el paciente que hagan que este parpadee más y produzca una lágrima refleja haciendo que el fármaco se elimine más rápido.

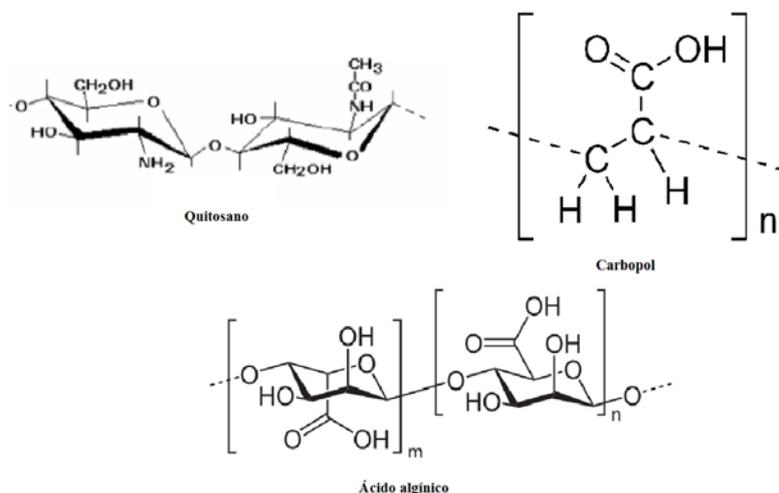


Figura 7. Estructura química de algunos polímeros que se emplean para elaborar geles *in situ* que contienen nanopartículas.

4.4 Aplicaciones terapéuticas de las nanopartículas lipídicas, dendrímeros y sistemas compuestos

A pesar que son varios los problemas que pueden aparecer en el segmento anterior del ojo, los fármacos más estudiados para su encapsulación en nanopartículas tratan principalmente tres patologías: el glaucoma, patologías inflamatorias que puedan darse en el ojo, ya sea tras una operación ocular u otro proceso inflamatorio, e infecciones. También se están investigando sistemas de nanopartículas para fármacos que tratan otras patologías del segmento anterior ocular como las cataratas o el ojo seco.

4.4.1 Tratamiento para el glaucoma

El glaucoma es una patología multifactorial y es una de las principales causas de ceguera en los países industrializados. Esta patología consiste en un aumento de la presión intraocular (PIO) que puede llegar a lesionar el nervio óptico y producir ceguera.

El tratamiento habitual para esta patología consiste en la administración diaria de gotas oftálmicas, lo que tiene muchas limitaciones, como la falta de *adherencia* al tratamiento, que

contribuye a la progresión de la patología; o la aparición de efectos secundarios debido al uso continuado del fármaco. Los principios activos empleados para el glaucoma son beta-bloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas colinérgicos, agonistas α_2 y prostaglandinas.

El timolol es un beta bloqueante no selectivo muy utilizado sólo o en combinación con otros principios activos. Su absorción continuada e indebida en el ojo puede producir graves efectos secundarios, por lo que se están desarrollando nuevas formulaciones. Se hizo un estudio en el que se introdujo el timolol maleato en una nanopartícula lipídica sólida y se comparó con la solución de timolol maleato donde se observó que se podía mejorar la biodisponibilidad del timolol cuando se incorporaba a la NLS (Attama et al., 2009). También se está investigando un sistema denominado DenTimolol, un dendrímero polimérico que contiene un análogo al timolol. Se observó que este compuesto era capaz de atravesar la córnea y que tras haberlo administrado diariamente durante una semana no causó ni irritación ni toxicidad (Lancina et al., 2018). Además, el timolol se ha incorporado a un sistema compuesto constituido por un hidrogel *in situ* formado por un polímero de goma guar y un liposoma. El mecanismo que utiliza para pasar al estado gelificado es por estimulación iónica. Los hallazgos descubiertos en este estudio demostraron que el DenTimolol era capaz de producir una rápida reducción de la presión intraocular y actuar durante un tiempo prolongado. También se comprobó que no poseía irritación ocular, por lo que presentaba una alta eficacia terapéutica (Yu et al., 2015).

Son muchos los fármacos para el tratamiento del glaucoma que se han incorporado tanto a dendrímeros, como a SNL o sistemas compuestos (Tabla 1). Existe un mayor número de trabajos publicados acerca de nanopartículas cargadas en geles *in situ*, aunque también se están desarrollando varios sistemas formulados con SNL, dendrímeros o lentes de contacto.

Tabla 1. Ejemplos de sistemas compuestos con fármacos para el tratamiento del glaucoma (Hou et al., 2016), (Janagam et al., 2017), (Lütfti and Müzeyyen, 2013), (Vandamme and Brobeck, 2005) (Wu et al., 2019), (Youshia et al., 2012).

Composición	Características	Principales descubrimientos
Sistemas compuestos		
Dorzolamida	Nanoemulsión más gel <i>in situ</i> estimulado por temperatura	Alta eficacia terapéutica y no irritante.
Acetazolamida	Nanopartículas poliméricas más gel <i>in situ</i> estimulado por pH	Mayor permeación, mayor tiempo de permanencia en la córnea, y liberación sostenida del fármaco, lo que mejora la eficacia <i>in vitro</i> .
Curcumina	Nanotransportadores lipídicos más gel <i>in situ</i> estimulado por temperatura	Aumento significativo de la retención pre-ocular y la capacidad de permeación ocular.
Timolol	Nanopartículas poliméricas en lentes de contacto de pHEMA	Liberación del fármaco durante 2-4 semanas. Disminuye el contenido de agua y la permeabilidad al oxígeno de la lente de contacto.
SNL		
Pilocarpina		Mejor permeabilidad ocular.
Betaxolol	SNL que contiene <i>montmorillonita</i> tratada con ácido intercalada con el betaxolol	Mejor liberación del fármaco, ausencia de irritación ocular o daño en la conjuntiva o córnea
Metazolamida		Liberación prolongada durante 8 h y disminución de la PIO a 8,3 manteniéndose así durante 12 h
Dendrimeros		
Nitrato de pilocarpina y tropicamida	Dendrimeros de PAMAM, con grupos amino primario (G2 y G4), hidroxilo (G1,5(OH) y G4(OH)) y carboxilato (G1,5 y G3,5) en la superficie	Las soluciones de los dendrimeros G1,5 y G4(OH) prolongan la actividad miótica de la pilocarpina. Todos los dendrimeros incrementan la actividad de la tropicamida ligeramente.

El bimatoprost es un fármaco análogo a las prostaglandinas que reduce la presión intraocular debido a que aumenta el drenaje del humor acuoso a través del cuerpo trabecular. El grupo de las prostaglandinas para el tratamiento del glaucoma está siendo muy eficaz, incluso en su administración en gotas oftálmicas, ya que es más efectivo que otros principios activos y tienen menos efectos secundarios. Por eso, también se están realizando investigaciones para mejorar la formulación de este grupo terapéutico. En uno de estos estudios, se diseñó un implante subconjuntival formado por un sistema que contenía nanovesículas cargadas con bimatoprost y un gel *in situ* como matriz. Entre las ventajas que presentaba este sistema se encontraron la ausencia de conservantes y la consecuente disminución de efectos adversos, así como la disminución de la posología, pues en el ensayo realizado en ratas se vio que el efecto del implante duraba hasta dos meses. Además no se observó ningún signo de irritación, inflamación o infección (Yadav et al., 2019).

4.4.2 Tratamiento para patologías que cursan con inflamación ocular

La inflamación ocular es un proceso que ocurre en respuesta a una infección, una alergia, una irritación, un proceso autoinmune, un trauma o una lesión del ojo o el párpado. Este proceso debe ser controlado ya que puede derivar en un daño ocular permanente. La inflamación de la córnea, por ejemplo, puede dar lugar a una acumulación de macrófagos, un edema y terminar en una pérdida de visión. El tratamiento para la inflamación ocular incluye los corticoides, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los fármacos inmunosupresores. Actualmente también se están investigando agentes biológicos como los inhibidores del TNF- α .

El uso de corticoides en el tratamiento de alteraciones inflamatorias es muy frecuente, sin embargo la administración tópica de este tipo de fármacos puede producir una disminución de la respuesta inmunológica ante una infección, la formación de cataratas, un incremento de la PIO y una disminución de la capacidad de reepitelización tras la destrucción del epitelio (Katara and Majumdar, 2013). A pesar de ello, una de las principales terapias para la inflamación corneal es el uso de dexametasona, un corticoide. Las gotas oftálmicas son la formulación tradicional de este fármaco, sin embargo la biodisponibilidad es muy baja. Rangaramanujam et al. descubrieron que los dendrímeros de PAMAM con grupos hidroxilo en sus terminaciones eran capaces de actuar selectivamente sobre los macrófagos corneales y aumentar la liberación intracelular de la dexametasona de los dendrímeros. Con ello se conseguía disminuir la inflamación corneal. Partiendo de esto, los investigadores desarrollaron una inyección subconjuntival que contenía los dendrímeros cargados con dexametasona en una matriz de hidrogel. Este sistema permitía la liberación de dexametasona durante dos semanas, durante las cuales no se comprobaron efectos

secundarios. Finalmente se observó que este tipo de dendrímeros era capaz de conseguir que el corticoide actuase sobre los macrófagos, la *microglía* activada y los linfocitos en procesos inflamatorios producidos por diversas alteraciones oculares (Meng et al., 2019).

Aunque son los anteriores los que se han considerado la clásica terapia para alteraciones inflamatorias a nivel ocular, el uso de los AINE se ha incrementado a lo largo de estas dos últimas décadas debido a su capacidad para evitar algunos de los efectos secundarios que producían los corticoides. Los AINE se administran principalmente para disminuir la inflamación en el segmento anterior del ojo y para prevenirla tras procesos quirúrgicos. En la cirugía de cataratas es muy frecuente su utilización tanto para mantener la *midriasis* como para ayudar durante la curación. Los inconvenientes que presentan estos fármacos son el corto período de permanencia en el ojo, una baja biodisponibilidad y una administración muy frecuente.

Entre los sistemas de nanopartículas empleados para encapsular AINE destacan las nanopartículas lipídicas gracias a sus propiedades mucoadhesivas y a su biocompatibilidad. Algunos de los AINE que se han encapsulado en este tipo de sistemas son el flurbiprofeno, el ibuprofeno o el diclofenaco. En los tres casos se observó que se aumentaba la permeabilidad del principio activo en la córnea. Además, en el caso del ibuprofeno se mostraron perfiles de liberación prolongada. Para mejorar las características del flurbiprofeno contenido en un NTL se dispersó en una matriz de hidrogel. En estos estudios sobre el flurbiprofeno se observaron las propiedades plásticas del sistema compuesto y pocas o ningunas propiedades *tixotrópicas*, lo que lo hacía idóneo para su aplicación ocular. Además mantenía las propiedades elásticas necesarias para conseguir una buena estabilidad química (Sánchez-López et al., 2017).

Algunos AINE también se han formulado en sistemas compuestos, como es el caso del meloxicam (perteneciente al grupo de los oxicam). Se preparó una lente de contacto que contenía meloxicam cargado en nanocristales para el tratamiento de la *endofalmitis* producida tras una cirugía de caratas. En los estudios se comprobó que la liberación del fármaco del sistema dependía del grosor de la lente de contacto y el nivel de entrecruzamiento de sus componentes, pero también se observó que la irritación que producía el meloxicam cargado en este sistema era mucho menor que el producido por la solución del fármaco comercializada (Zhang et al., 2014). También existen otros estudios que han evaluado las propiedades de otros sistemas compuestos que contienen AINES como es el caso de los estudios realizados por XingYi et al., que evalúa las propiedades de un sistema compuesto por un gel *in situ* y el diclofenaco contenido en micelas, que resistía al parpadeo y a la eliminación a través de la lágrima, lo que aumentaba el tiempo de permanencia en la córnea. También se observó que no producía irritación (Li et al., 2013). Otro estudio realizado fue la incorporación de la trometamina de ketorolaco contenida en una nanodispersión en un gel *in situ*. Los resultados obtenidos demostraron la liberación sostenida del fármaco, la

mejora de la biodisponibilidad ocular y el aumento de la permanencia en el ojo sin provocar irritación ocular (Morsi et al., 2016).

Los agentes inmunosupresores están indicados en el tratamiento de alteraciones inflamatorias cuando otros grupos farmacológicos administrados por vía local u oral no han sido eficaces, o para evitar los efectos adversos que pueden producir otros fármacos administrados de forma crónica. La escleritis o la *uveítis* grave pueden necesitar terapia inmunosupresora para evitar que se produzca un daño severo en el ojo. El principal agente inmunosupresor utilizado en estos casos es la ciclosporina A, un péptido cíclico lipídico, que aunque está comercializado en preparaciones oculares tradicionales, la biodisponibilidad es baja y puede producir irritación ocular. Este fármaco también se utiliza en el síndrome de ojo seco ya que disminuye la infiltración de los linfocitos T y la inflamación de las glándulas lacrimales.

Para mejorar las propiedades e inconvenientes de este agente inmunosupresor se están estudiando la utilización de nanopartículas lipídicas, tanto las NLS como los NTL, y los sistemas compuestos. En algunos estudios realizados sobre los primeros sistemas mencionados, se observó que la liberación del fármaco de la matriz lipídica dependía del nivel de enzimas. También se vio que las NLS se internalizaban en la córnea y en las células endoteliales corneales, lo que favorecía la *direccionalización* del fármaco. Existen diversos estudios basados en la encapsulación de ciclosporina A en SNL, en los que se modifica la composición de los SNL, para conseguir el mejor SNL que produzca una mayor biodisponibilidad, una menor toxicidad y una mayor interacción del sistema con la superficie corneal (Sánchez-López et al., 2017). Entre los sistemas compuestos evaluados para contener la ciclosporina A destaca el estudio realizado por Yavuz et al. en el que se desarrollaron varios sistemas de implantes subconjuntivales para la liberación mantenida del agente inmunosupresor (Yavuz et al., 2016).

4.4.3 Tratamiento para las infecciones oculares

A pesar de que el ojo esté protegido por la conjuntiva, la córnea y la película lacrimal que impiden el paso de agentes infecciosos, esta protección puede ser alterada por traumas, producción alterada de la lágrima o uso de lentes de contacto. Las infecciones oculares pueden llevar incluso a la pérdida de la visión. Entre las alteraciones que producen las infecciones a nivel del segmento anterior del ojo se encuentran la conjuntivitis, la queratitis y la endoftalmitis, siendo la conjuntivitis bacteriana la más frecuente de estas enfermedades. La queratitis bacteriana asociada a los traumas oculares, a las alteraciones de la superficie ocular o al uso de lentes de contacto es menos frecuente que la anterior, sin embargo tiene un mayor riesgo de pérdida de visión.

Son muchos los agentes empleados para tratar las infecciones. El uso de uno u otro depende del agente causante de la infección, fundamentalmente. Según esto, se distinguen agentes antibacterianos o antibióticos, antivirales y antifúngicos. La mayoría de los agentes infecciosos que han encapsulado los sistemas de nanopartículas que se explican en la revisión son agentes antibacterianos, en concreto fluoroquinolonas (Tabla 2). Este grupo farmacológico actúa uniéndose e inhibiendo a dos enzimas que participan en la síntesis del ADN bacteriano, por lo que tiene un mecanismo dual y permite actuar tanto sobre bacterias gram positivas como gram negativas.

Tabla 2. Tipos de fluoroquinolonas encapsulados en SNL, dendrímeros y sistemas compuestos y los resultados obtenidos en los estudios realizados (Janagam et al., 2017) (Sánchez-López et al., 2017).

Composición	Indicación	Resultados de los estudios
SNL		
Ofloxacino	Tratamiento de queratitis bacteriana	Aumento del tiempo de permanencia precorneal y mayor biodisponibilidad
Levofloxacino	Tratamiento de infección por <i>Staphylococcus aureus</i> en córnea y conjuntiva	Actividad antibacteriana frente a <i>S. aureus</i> y <i>Escherichia coli</i> equivalente a la de las gotas oftálmicas
Gatifloxacino	Tratamiento de conjuntivitis bacteriana, queratitis y otras infecciones bacterianas	Mayor biodisponibilidad del fármaco gracias a un mayor tiempo de residencia en el ojo. No se muestran signos de irritación ocular
Dendrímeros		
Gatifloxacino	Tratamiento infecciones oculares bacterianas	En comparación con la solución del fármaco, se incrementan los niveles del antibacteriano en la córnea y se prolonga el tiempo de retención en el humor acuoso de 2 a 24 horas
Sistemas compuestos		
Liposomas en lentes de contacto con levofloxacino	Tratamiento de infección por <i>S. aureus</i> en córnea y conjuntiva	Liberación prolongada del fármaco
Liposomas en lentes de contacto con ciprofloxacino	Tratamiento de queratitis bacteriana. También es eficaz frente a <i>S. aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Mayor tiempo de residencia del ciprofloxacino que las gotas oftálmicas tradicionales
Nanopartícula polimérica en gel <i>in situ</i> con norfloxacino	Tratamiento de infecciones bacterianas oculares	Mayor capacidad mucoadhesiva, actividad antibacteriana, poca toxicidad ni irritación ocular
Nanoesferas en lentes de contacto con ciprofloxacino	Tratamiento de queratitis bacteriana. También es eficaz frente a <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i> .	Liberación controlada del fármaco

Además de las fluoroquinolonas, en el caso de los SNL, también se han encapsulado otros tipos de antibacterianos como son la tobramicina, la azitromicina y el cloranfenicol, en los que al igual que en los casos anteriores, mejorándose las propiedades y composición del SNL se conseguían mejorar la biodisponibilidad de los fármacos. Por otro lado, existen estudios realizados acerca de la encapsulación en estos sistemas de nanopartículas de algunos antivirales y antifúngicos como el aciclovir o el ketoconazol, respectivamente, pero al ser menor la incidencia de estas infecciones, las investigaciones llevadas a cabo también son menores.

4.5 Problemas del desarrollo y comercialización de las nanopartículas

Uno de los principales problemas que surgen a la hora de fabricar este tipo de sistemas es su diseño, ya que se debe tener en cuenta una serie de factores como son:

- La vía de administración. La vía oftálmica es una ruta muy compleja de por sí, que dificulta aún más el empleo de nanopartículas a nivel ocular.
- La complejidad del diseño de la formulación. Para que un fármaco pueda ser fabricado es necesario que la producción a gran escala sea reproducible y que la infraestructura y las técnicas empleadas sean rentables. Además se necesitan ensayos de control de calidad de alta eficacia. Este inconveniente aumenta en el caso de los dendrímeros, cuya fabricación es muy dificultosa.
- La necesidad de que los materiales que componen las nanopartículas sean biocompatibles y biodegradables.
- La estabilidad del fármaco tanto física como química.

Una vez que se ha conseguido desarrollar la nanopartícula con el fármaco en el interior, llega el siguiente problema: la evaluación preclínica y clínica. En cuanto a la evaluación preclínica, aún faltan por desarrollar ensayos de toxicidad especializados para los estudios en nanomedicina, no se conoce exactamente cómo las nanopartículas interaccionan con los tejidos y las células ni la estabilidad de los sistemas de nanopartículas tras su administración *in vivo*. A la hora de realizarse los ensayos clínicos surgen problemas similares, como el limitado entendimiento que se tiene por la interacción biológica de las nanopartículas con el resto del cuerpo del paciente, la complejidad de las patentes de los sistemas de nanopartículas y la inexistencia de una guía clara que regule específicamente la nanomedicina (Hua et al., 2018).

Según la información conseguida a través de la página web ClinicalTrials.gov que pertenece al *National Institutes of Health (NIH)*, solamente se ha encontrado un estudio relacionado con el uso de nanopartículas a nivel del segmento anterior ocular. Se trata de unas nanopartículas que contienen urea y se administran en gotas para el tratamiento de las cataratas. Este estudio corresponde con el identificador de ClinicalTrials.gov NCT03001466 y finalizó en diciembre de 2016 tras haberse completado los ensayos clínicos de fase II.

Debido a los obstáculos que aparecen a la hora de comercializar un fármaco formulado en una nanopartícula destinado al tratamiento de enfermedades del segmento anterior del ojo y tras haber realizado una extensa revisión, se puede deducir que no se ha encontrado ningún medicamento con estas características disponible en el mercado. No obstante sí existe un producto sanitario comercializado que emplea las nanopartículas. Este es el caso del lubricante oftálmico Systane® Complete. Este producto es una nanoemulsión que contiene polietilenglicol al 0,6%, que actúa como lubricante y nanopartículas constituidas por fosfolípidos aniónicos e hidroxipropil-guar (HP-guar). El HP-guar es un ingrediente inactivo que transforma la gota

instilada en un gel debido a modificaciones en el pH. Los fosfolípidos aniónicos se incluyen en la formulación porque se ha demostrado que este tipo de sustancia es capaz de proporcionar una interfaz estable entre los lípidos apolares de la superficie lagrimal y la capa muco-acuosa. Los beneficios que se han conseguido gracias al uso de nanopartículas son una mayor estabilidad a largo plazo, mayor claridad óptica y un aumento de la bioestabilidad. Además, este sistema protege más al ojo frente a la evaporación de la película lagrimal gracias a que se mantiene mayor tiempo en la superficie ocular (Rangarajan and Ketelson, 2019), (Ramamoorthy, 2018).

5. CONCLUSIONES

Queda demostrado que el uso de la nanotecnología para encapsular fármacos utilizados en el segmento anterior del ojo permite mejorar la biodisponibilidad de los mismos y disminuir su toxicidad. Sin embargo existen ciertas limitaciones que hasta que no se solucionen, van a ralentizar el avance de este campo, como son los obstáculos encontrados en los ensayos preclínicos y clínicos y los elevados costos de producción a gran escala.

Aunque estos sistemas necesitan un mayor estudio, es posible que algunos de los comentados en la revisión pronto se vean en el mercado, como es el caso de los sistemas compuestos, principalmente los constituidos por hidrogeles y geles *in situ* ya que combinan los beneficios de la nanotecnología con los sistemas tradicionales. Los sistemas compuestos por lentes de contacto podrían llegar a emplearse para el tratamiento de infecciones del segmento anterior ocular. No obstante no serían útiles para otro tipo de patologías en este segmento, pues la mayoría tienen tendencia a cronificar y una lente de contacto por sí sola puede provocar daños en el ojo si se hace un uso indebido de ella.

En el caso de las nanopartículas lipídicas, una vez que se mejoraron los sistemas y se diseñaron los nanotransportadores lipídicos, se abrió una prometedora área de estudio que haga que seguramente, en combinación con un hidrogel, los NTL sean una buena alternativa a los fármacos tradicionales.

Por último, y a pesar de que los dendrímeros puedan presentar ventajas, su elevado costo a la hora de diseñar estructuras tan complejas hace que no exista tanto interés como el que puedan suscitar otras nanopartículas y por ello los trabajos publicados acerca de estas nanopartículas sean escasos.

Sin embargo, cuando se logren comercializar, los sistemas de nanopartículas supondrán un gran avance en el desarrollo de la farmacoterapia del segmento anterior ocular, ya que además de mejorar la biodisponibilidad y disminuir la toxicidad, con estos sistemas se plantea superar un obstáculo fundamental en los fármacos tradicionales administrados vía oftálmica: la frecuencia de su uso, que induce al olvido de la administración y por tanto a una menor efectividad, por lo que los sistemas de nanopartículas pueden conseguir una inmensa mejora en la eficacia de los tratamientos. Sin embargo este avance no se va a ver en un futuro cercano debido a la desfavorable relación costo de producción-demanda.

6. GLOSARIO

Adherencia. El cumplimiento del tratamiento, es decir, la toma del medicamento de acuerdo con la dosificación y el programa prescrito.

Direccionalización. Concentración del fármaco o agente terapéutico en su lugar de acción evitando así una disminución de la biodisponibilidad o un aumento de la toxicidad del fármaco.

Endoftalmitis. Inflamación del interior del globo ocular. Es producida principalmente por la entrada de un microorganismo al globo ocular debido a operaciones intraoculares, inyecciones intravítreas o traumas oculares.

Farmacocinético. La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco se ve sometido a través de su paso por el organismo. Trata de conocer qué sucede con el fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo. El perfil farmacológico hace referencia al modelo que sigue el fármaco a la hora de entrar en el organismo, liberarse, absorberse, distribuirse, metabolizarse y excretarse del organismo.

Microglía. El sistema nervioso central (SNC) está formado por varios tipos de células, que incluyen tanto neuronas como células gliales. Entre estas últimas se encuentra la microglía, que son los macrófagos residentes y los fagocitos que tiene el SNC. Además, son la única población de células inmunes que se encuentra en el cerebro y por lo tanto, los responsables de la respuesta inmune innata.

Midriasis. Aumento del diámetro o dilatación de la pupila del ojo. El efecto contrario se denomina miosis.

Montmorrillonita. Es un mineral del grupo de los silicatos, subgrupo filosilicatos y dentro de ellos pertenece a las llamadas arcillas.

National Institutes of Health (NIH). Es el nombre que recibe un conjunto de instituciones del gobierno de los Estados Unidos cuyos objetivos se centran en la investigación médica.

Paracelular. El poro paracelular es el espacio que queda entre las células. Hace referencia a un tipo de transporte, transporte paracelular por el cual el fármaco atraviesa el espacio intercelular, a diferencia del transporte transcelular, donde las sustancias viajan a través de las membranas apical y basolateral de la célula.

Poloxámero. Tribloque del copolímero: poli (óxido de etileno)- β -poli (óxido de propileno)- β -poli (óxido de etileno).

Reticulante. También denominado agente de entrecruzamiento. Compuesto que forma puentes de unión entre las moléculas poliméricas.

Tixotrópicas. La tixotropía es la característica que presentan algunos fluidos no Newtonianos que muestran un cambio de su viscosidad con el tiempo.

Uveítis. Inflamación de la capa media del ojo, situada entre la esclerótica por fuera, y la retina por dentro, que afecta al iris, cuerpo ciliar, la pars plana y/o la coroides.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abeer S. Future medicine. *Nanomedicine. J Int Med Sci Acad.* 2012; 25(3): 187-92.
- Aksungur P, Demirbilek M, Denkbaş EB, Vandervoort J, Ludwig A, Ünlü N. Development and characterization of Cyclosporine A loaded nanoparticles for ocular drug delivery: Cellular toxicity, uptake, and kinetic studies. *J Control Release.* 2011; 151(3): 286-94.
- Attama AA, Reichl S, Müller-Goymann CC. Sustained Release and Permeation of Timolol from Surface-Modified Solid Lipid Nanoparticles through Bioengineered Human Cornea. *Curr Eye Res.* 2009; 34(8): 698-705.
- Beloqui A, Solinís MA, Rodríguez-Gascón A, Almeida AJ, Préat V. Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med.* 2016; 12(1): 142-61.
- Cañadas C, Alvarado H, Calpena AC, Silva AM, Souto EB, García ML, et al. In vitro, ex vivo and in vivo characterization of PLGA nanoparticles loading pranoprofen for ocular administration. *Int J Pharm.* 2016; 511(2): 719-27.
- Cavalli R, Gasco MR, Chetoni P, Burgalassi S, Saettone MF. Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular system for tobramycin. *Int J Pharm.* 2002; 238(1-2): 241-5.
- Chaiyasan W, Srinivas SP, Tuyaboonckai W. Mucoadhesive Chitosan-Dextran Sulfate Nanoparticles for Sustained Drug Delivery to the Ocular Surface. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013; 29(2): 200-7.
- Chaplot SP, Rupenthal ID. Dendrimers for gene delivery. *J Pharm Pharmacol.* 2014; 66(4): 542-56.
- Chen H, Jin Y, Sun L, Li X, Nan K, Liu H et al. Recent Developments in Ophthalmic Drug Delivery Systems for Therapy of Both Anterior and Posterior Segment Diseases. *Colloids Interface Sci Commun.* 2018; 24: 54-61.
- Chhonker YS, Prasad YD, Chandasana H, Vishvkarma A, Mitra K, Shukla PK et al. Amphotericin-B entrapped lecithin/chitosan nanoparticles for prolonged ocular application. *Int J Biol Macromol.* 2015; 72: 1451-8.
- Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol.* 2011; 21(6): 3-9.
- Desfrancois C, Auzély R, Texier I. Lipid Nanoparticles and Their Hydrogel Composites for Drug Delivery: A Review. *Pharmaceuticals.* 2018; 11(4): 118.

- Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F. The Eye Basic Sciences in Practice. 3^o ed. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2008.
- Gulsen D, Li CC, Chauhan A. Dispersion of DMPC Liposomes in Contact Lenses for Ophthalmic Drug Delivery. *Curr Eye Res.* 2005; 30(12): 1071-80.
- Hou D, Hu S, Huang Y, Gui R, Zhang L, Tao Q, et al. Preparation and in vitro study of lipid nanoparticles encapsulating drug loaded montmorillonite for ocular delivery. *Appl Clay Sci.* 2016; 119(2): 277-83.
- Hua S, de Matos MBC, Metselaar JM, Storm G. Current trends and challenges in the clinical translation of nanoparticulate nanomedicines: Pathways for translational development and commercialization. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1-14.
- Huang D, Chen YS, Rupenthal ID. Overcoming ocular drug delivery barriers through the use of physical forces. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018; 126: 96-112.
- Janagam DR, Wu L, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 122: 31-64.
- Katara R, Majumdar DK. Eudragit RL 100-based nanoparticles system of aceclofenaco for ocular delivery. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2013; 103: 455-62.
- Lancina MG, Wang J, Williamson GS, Yang H. DenTimol as A Dendrimeric Timolol Analogue for Glaucoma Therapy: Synthesis and Preliminary Efficacy and Safety Assessment. *Mol Pharm.* 2018; 15(7): 2883-9.
- Li X, Zhang Z, Chen H. Development and evaluation of fast forming nano-composite hydrogel for ocular delivery of diclofenac. *Int J Pharm.* 2013; 448(1): 96-100.
- Liu D, Wu Q, Chen W, Lin H, Zhu Y, Liu Y, et al. A novel FK506 loaded nanomicelles consisting of amino-terminated poly(ethylene glycol)-block-poly(D,L)-lactic acid and hydroxypropyl methylcellulose for ocular drug delivery. *Int J Pharm.* 2019; 562: 1-10.
- Lütfi G, Müzeyyen D. Preparation and characterization of polymeric and lipid nanoparticles of pilocarpine Hcl for ocular application. *Pharm Dev Technol.* 2013; 18(3): 701-9.
- Mahor A, Prajapati SK, Verma A, Gupta R, Iyer AK, Kesharwani P. Moxifloxacin loaded gelatin nanoparticles for ocular delivery: Formulation and in-vitro, in-vivo evaluation. *J Colloid Interface Sci.* 2016; 483: 132-8.
- Meng T, Kulkarni V, Simmers R, Brar V, Xu Q. Therapeutic implications of nanomedicine for ocular drug delivery. *Drug Discov Today.* 2019. doi:10.1016/j.drudis.2019.05.006.
- Morsi N, Ghorab D, Refai H, Teba H. Ketorolac tromethamine loaded nanodispersion incorporated into thermosensitive *in situ* gel for prolonged ocular delivery. *Int J Pharm.* 2016; 506(1-2): 57-67.

- Mudshinge SR, Deore AB, Patil S, Bhargat CM. Nanoparticles: Emerging carriers for drug delivery. *Saudi Pharm J*. 2011; 19(3): 129-41.
- Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *Int J Pharm*. 2002; 242(1-2): 121-8.
- Nagarwal RC, Singh PN, Kant S, Maiti P, Pandit JK. Chitosan Nanoparticles of 5-Fluorouracil for Ophthalmic Delivery: Characterization, in-Vitro and in-Vivo Study. *Cherm Pharm Bull*. 2011; 59(2): 272-8.
- Özsoy Y, Güngör S, Kahraman E, Durgum ME. Polymeric micelles as a novel carrier for ocular drug delivery. En: Mihai A, editor. *Nanoarchitectonics in Biomedicine*. 1ª ed. Oxford: William Andrew. Applied Science Publishers; 2019. 85-117.
- Pignatello R, Bucolo C, Ferrara P, Maltese A, Puleo A, Puglisi G. Eudragit RS100® nanosuspensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen. *Eur J Pharm Sci*. 2002; 16(1-2): 53-61.
- Ramamoorthy P. *An Overview of the Current Consensus, Clinical Impact and Management of Dry Eye*. Suiza: Alcon; 2018.
- Rangarajan R, Ketelson H. Preclinical Evaluation of a New Hydroxypropyl-Guar Phospholipid Nanoemulsion-Based Artificial Tear Formulation in Models of Corneal Epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019; 35(1): 32-7.
- Rodríguez J, Navarro MG, Rodríguez L. Dendrimers as a promising tool in ocular therapeutics: Latest advances and perspectives. *Int J Pharm*. 2016; 511(1): 359-66.
- Sánchez-López E, Espina M, Doktorovova S, Souto EB, García ML. Lipid nanoparticles (SLN, NLC): Overcoming the anatomical and physiological barriers of the eye-Part II – Ocular drug-loaded lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017; 110: 58-69.
- Tibbals HF. *Medical nanotechnology and nanomedicine*. 1ª ed. Boca Raton. CRC Press; 2017.
- Trujillo-de Santiago G, Sharifi R, Yue K, Sani ES, Kashaf SS, Alvarez MM, et al. Ocular adhesives: Design, chemistry, crosslinking mechanisms, and applications. *Biomaterials*. 2019; 197: 345-67.
- Tsai C-H, Wang P-Y, Lin I-C, Huang H, Liu G-S, Tseng C-L. Ocular Drug Delivery: Role of Degradable Polymeric Nanocarriers for Ophthalmic Application. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(9): 2830.
- Vandamme TF, Brobeck L. Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. *J Control Release*. 2005; 102(1): 23-38.

- Vicario-de-la-Torre M, Caballo-González M, Vico E, Morales-Fernández L, Arriola-Villalobos P, De las Heras B, et al. Novel Nano-liposome formulation for dry eyes with components similar to the precocular tear film. *Polymers*. 2018; 10(4):1-13.
- Weng Y, Liu J, Jin S, Guo W, Liang X, Hu Z. Nanotechnology-based strategies for treatment of ocular disease. *Acta Pharm Sin B*. 2017; 7(3): 281-91.
- Wu Y, Liu Y, Li X, Kebeb D, Zhang B, Ren J, et al. Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. *Asian J Pharm Sci*. 2019; 14(1): 1-15.
- Yadav M, Guzman-Aranguéz A, Perez de Lara MJ, Singh M, Singh J, Kaur IP. Bimatoprost loaded nanovesicular long-acting sub-conjunctival in-situ gelling implant: In vitro and in vivo evaluation. *Mater Sci Eng C*. 2019. doi:10.1016/j.msec.2019.05.015.
- Yavuz B, Bozdağ-Pehlivan S, Kaffashi A, Çalamak S, Ulubayram K, Palaska E, et al. In vivo tissue distribution and efficacy studies for cyclosporin A loaded nano-decorated subconjunctival implants. *Drug Deliv*. 2016; 23(9): 3279-84.
- Youshia J, Kamel AO, El Shamy A, Mansour S. Design of cationic nanostructured heterolipid matrices for ocular delivery of methazolamide. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 2483-96.
- Yu S, Wang QM, Wang X, Liu D, Zhang W, Ye T, et al. Liposome incorporated ion sensitive *in situ* gels for ophthalmic delivery of timolol maleate. *Int J Pharm*. 2015; 480(1-2): 128-36.
- Zhang W, Zu D, Chen J, Peng J, Liu Y, Zhang H, et al. Bovine serum albumin-meloxicam nanoaggregates laden contact lenses for ophthalmic drug delivery in treatment of postcataract endophthalmitis. *Int J Pharm*. 2014; 475(1-2): 25-34.